

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 198 19 426 A 1**

51 Int. Cl.⁶:
A 61 M 36/04
A 61 M 25/10
A 61 M 29/00
A 61 F 2/06

21 Aktenzeichen: 198 19 426.9
22 Anmeldetag: 30. 4. 98
43 Offenlegungstag: 11. 11. 99

DE 198 19 426 A 1

71 Anmelder:
Hehrlein, Christoph, Dr.med., 69118 Heidelberg, DE
74 Vertreter:
Kohler Schmid + Partner, 70565 Stuttgart

72 Erfinder:
Hehrlein, Christoph, 69115 Heidelberg, DE; Wolf,
Gerhard Karl, 69120 Heidelberg, DE

56 **Entgegenhaltungen:**

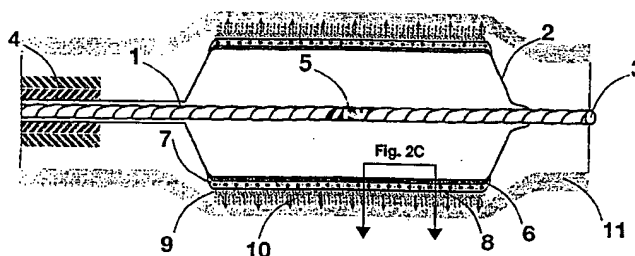
DE 197 54 870 A1
DE 197 18 339 A1
DE 196 00 669 A1
EP 08 19 446 A2
WO 97 18 012

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Katheter und Gefäßstütze, insbesondere zur kombinierten, radioaktiven Strahlen- und Medikamententherapie sowie Verfahren zu ihrer Herstellung

57 Ein radioaktiver Katheter (1) zur Verhinderung der Restenose nach Angioplastie, insbesondere ein Ballon-Katheter, weist ein im radioaktiven Wirkungsbereich an oder in der Katheter-Außenwand bzw. -Außenoberfläche vorgesehenes, nach außen abgebbares Medikament (10) auf. Dadurch kann die mit dem radioaktiven Katheter erfolgende lokale, radioaktive Strahlentherapie auf einfache Art und Weise mit einer lokalen Medikamentenbehandlung kombiniert werden. Insbesondere weist die Ballonwand mehrere Schichten, insbesondere Polymerschichten (6, 7, 8, 9) auf, von denen mindestens eine Schicht (7) radioaktiv ist und mindestens eine andere Schicht (9) das Medikament (10) aufweist.



DE 198 19 426 A 1

Best Available Copy

Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein einen radioaktiven Katheter, insbesondere einen Ballon-Katheter mit einem Ballon, in oder an dessen Ballonwand mindestens eine Radionuklidspesies vorgesehen ist, und eine radioaktive Gefäßstütze, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Ein derartiger radioaktiver Ballon-Katheter zur Verhinderung der Re-Stenose nach Angioplastie ist zum Beispiel durch die DE 196 00 669 bekanntgeworden.

Die Angioplastie durch einen Ballon-Katheter zur Behandlung von symptomatischen Gefäßeinengungen (Stenosen) der Koronararterien ist eine Therapieform, bei der es bei 30-50% der behandelten Patienten zu einer Re-Stenose und damit zum erneut drohenden Herzinfarkt kommt. Auch andere Methoden der Angioplastie durch Laser, die Atherektomie (Ausschälung von arteriosklerotischen Plaques) und die Implantation von Gefäßstützen (Stents) können eine Re-Stenose herbeiführen. Unterschiedliche Ansätze zur Verhinderung der Re-Stenose sind bekannt. Das Spektrum reicht von Medikamenten, die das überschießende Zellwachstum nach Angioplastie hemmen bis hin zur Strahlentherapie, die ebenfalls eine Reduktion der Gewebswucherung hervorruft.

Durch radioaktive Stents (gitterförmige Gefäßstütze), wie sie z. B. in der US 5,059,166 vorgeschlagen sind, kann eine gleichmäßige Bestrahlung der Gefäßwand nicht erreicht werden. Die gitterförmigen Struktur radioaktiver Stents führt sowohl zu einer ungleichmäßigen Bestrahlung des unmittelbar umgebenden Gewebes als auch zu einem dauerhaften Verbleiben der Stents im Körper, so daß eine längerfristige radioaktive Bestrahlung und somit eine höhere integrale Strahlendosis (Gesamtdosis) in Kauf genommen werden muß verglichen mit einer einmaligen Bestrahlung. Um diese Nachteile zu vermeiden, wurden radioaktive Instrumente entwickelt, die den zu behandelnden Gefäßabschnitt nur für einige Minuten bis zu einer Stunde mit ionisierender Strahlung versehen. Dies wird dadurch erreicht, daß die entsprechende Strahlendosis vor, während oder nach der Angioplastie appliziert wird. So ist z. B. in der US 5,213,561 ein herkömmlicher Ballon-Katheter mit radioaktivem Führungsdraht offenbart. Allerdings wird bei derartigen Instrumenten die Radioaktivität nicht unmittelbar am zu behandelnden Gewebe freigesetzt und zusätzlich noch durch den Ballon abgeschirmt.

In der US 5,199,939 wird ein radioaktiver Katheter beschrieben, der nicht im Gefäß zentriert ist. Eine Zentrierung muß jedoch gewährleistet sein, um eine gleichmäßige Bestrahlung des erkrankten Gefäßabschnitts zu erreichen, da ansonsten die Gefahr besteht, entweder zu hohe oder zu niedrige Strahlendosen je nach Lage des Katheters im Gefäßlumen zu verabreichen. Des weiteren kann man als Quelle für die ionisierende Strahlung Radioisotope in Lösung mittels eines besonderen Katheters an die zu therapierende Stelle zu bringen. Diese Vorgehensweise birgt Nachteile vor allem in der schlechten Handhabbarkeit einer Flüssigkeit (z. B. Leckagen des Ballons, Verschütten der Flüssigkeit etc.) und damit Probleme hinsichtlich der Kontamination von Arzt und Patient sowie des Strahlenschutzes in der Klinik. Das Risiko einer Kontamination ist grundsätzlich höher anzusehen als bei einer festhaftenden oder verschlossenen Strahlenquelle. Diese Nachteile gelten auch für sogenannte poröse Ballonkatheter oder Injektionskatheter, bei denen durch kleine Öffnungen in der Ballonwand oder im Katheter Radioisotope in flüssiger Form in die Gefäßwand gespritzt werden. Eine weitere Möglichkeit stellt die Befestigung von radioaktiven Materialien an der Ballonoberfläche dar.

In der US 5,302,168 ist die Befestigung radioaktiver Streifen oder Plättchen auf der Ballonwand beschrieben, jedoch sind keine Aussagen über Befestigungsart oder Material feststellbar, so daß hier möglicherweise nicht mit einer dauerhaften Haftung dieser Streifen an der Oberfläche zu rechnen ist. Eine solche Befestigung durch Ankleben auf der Ballonoberfläche erscheint darüberhinaus nicht geeignet, um den Plastizitätsanforderungen an Ballonkatheter zu genügen. Des weiteren können durch die Aufdehnung dieser Streifen Risse in diesen entstehen, wodurch Materialverluste und damit eine Kontamination nicht ausgeschlossen werden können. Außerdem führt auch diese Vorrichtung zu einer ungleichmäßigen Bestrahlung in unmittelbarer Nähe des zu therapierenden Gewebes und damit zur Effizienzminderung der Therapie.

Gegenüber diesen Instrumenten ist bei dem aus der eingangs genannten DE 196 00 669 bekannten Katheter die Ballonwand homogen radioaktiv verändert. Eine homogene Bestrahlung im Nahbereich wird durch die Art der Herstellung gewährleistet, die entweder in Form einer direkten Implantation von Radioisotopen in die Ballonwand oder durch eine Beschichtung der Ballonwand mit einem Film, der Radioisotope enthält, oder durch Zumischen von Radioisotopen bei der Ballonherstellung erreicht wird. Diese homogene Verteilung der Radioaktivität an bzw. in der Ballonwand ist für die Verhinderung der Restenose durch Strahlentherapie von besonderem Vorteil.

Ein grundsätzliches Ziel bei der Herstellung aller radioaktiven Instrumente für die Strahlentherapie in der Medizin für sogenannte Brachytherapie ist es, die Menge an Radioaktivität, die notwendig ist, um eine therapeutische Wirkung durch ionisierende Strahlung zu erzielen, so gering wie möglich zu halten. Herkömmliche radioaktive Katheter enthalten je nach Strahlenart (Beta- oder Gammastrahlung) radioaktive Partikel mit einer Aktivität zwischen 1 mCi und 10 Ci. Es ist bekannt, daß der anti-proliferative Effekt der Strahlentherapie durch eine wachstumshemmende Medikamentenbehandlung verstärkt bzw. verbessert werden kann und daß Medikamente das Gewebe für die Therapie mit radioaktiver Strahlung sensibilisieren können.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die mit einem radioaktiven Katheter bzw. Gefäßstütze erfolgende lokale, radioaktive Strahlentherapie auf möglichst einfache Art und Weise mit einer lokalen Medikamentenbehandlung zu kombinieren.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch ein im radioaktiven Wirkbereich an oder in der Außenwand bzw. -Außenoberfläche des Katheters oder der Gefäßstütze bzw. an oder in der Ballonwand vorgesehenes, nach außen abgebares Medikament.

Erfindungsgemäß wird in einem Instrument die lokale, radioaktive Strahlentherapie mit einer lokalen Medikamentengabe kombiniert. Der Vorteil eines solchen Katheters bzw. Gefäßstütze zur kombinierten, radioaktiven Strahlen- und Medikamententherapie besteht darin, daß eine geringere Radioaktivität des Katheters notwendig ist, um die gleiche Wirkung wie ein herkömmlicher radioaktiver Katheter zu erzielen. Dies trägt zu einer ökonomischeren Herstellung von Kathetern mit radioaktiven Element bei.

Vorzugsweise ist die Katheter-Außenwand bzw. -Außenoberfläche oder die Ballonwand schwammartig oder porös zur Einlagerung des Medikaments in fester, flüssiger oder gasförmiger Form ausgebildet. Durch Kontakt mit Gewebe oder durch Expansion des Ballons wird das Medikament dann freigesetzt bzw. gelöst.

Bei ganz besonders bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung, die auch bei radioaktiven Kathetern bzw. Gefäßstützen ohne Medikaments Verwendung finden können,

weist die Außenwand bzw. Außenoberfläche oder Ballonwand mehrere Schichten, insbesondere Polymerschichten (Polymerfilm) auf, von denen mindestens eine Schicht radioaktiv ist und mindestens eine andere Schicht das Medikament aufweist. Für ein Recyceln von radioaktivem Material sind die einzelnen Schichten in, insbesondere organischen, Lösungsmittel, wie z. B. Chloroform oder Alkohol, selektiv oder sukzessiv entfernbar. Zwei benachbarte Schichten können durch Adhäsionskräfte miteinander verankert sein. Möglich ist z. B. ein Schichtenaufbau mit einer nichtradioaktiven inneren Schicht, mit einer die mindestens eine Radionuklidspesies enthaltenden mittleren Schicht, die auf der inneren Schicht aufgebracht ist, und einer Schutzschicht, die auf der mittleren Schicht aufgebracht ist, wobei bereits diese Schutzschicht das Medikament enthalten kann. Oder auf der Schutzschicht ist noch eine das Medikament aufweisende äußere Schicht vorgesehen.

In einer anderen vorteilhaften Ausführungsform löst sich die das Medikament aufweisende äußere Schicht bei Erwärmung auf. Diese Auflösung kann insbesondere bei Erwärmung aufgrund der Körpertemperatur oder am Katheter vorgesehener externer Heizmittel erfolgen. Die Schicht (Polymerschicht) löst sich, ohne selbst komprimiert zu werden, temperaturabhängig vollständig auf und gibt das Medikament zur Diffusion in das Gewebe frei.

Die Schichten können aus Zellulose oder deren Abkömmlingen, Polyethylen, Polypropylen, Polypyrrol, Polythiopen oder Nylon gebildet sein. Insbesondere sind thermoplastische Kunststoffe geeignet.

Vorzugsweise werden als Radionuklide Alpha- Beta- oder Gamma-Strahler, vorzugsweise P-32, Y-90, Re-188, Pd-131, Ir-192, Xe-133, O-15 oder Tc-99m, eingesetzt. Mit einem Schutz (Schutzhülle), der während des Gebrauchs des Katheters, Ballon-Katheters oder der Gefäßstütze zurückgezogen ist, läßt sich die radioaktive Strahlung abschirmen.

Die Erfindung betrifft auch Verfahren zum Herstellen solcher Katheter, Ballon-Katheter oder Gefäßstützen, wobei erfindungsgemäß vorgeschlagen wird, diese radioaktiven Instrumente mit dem Medikament zu beschichten.

In bevorzugter Verfahrensausgestaltung wird der radioaktive Katheter, Ballon-Katheter oder die radioaktive Gefäßstütze mit einem Polymer oder mit Polymeren beschichtet, das bzw. die das nach außen abgebbare Medikament enthalten. Dabei können insbesondere Polyacrylsäure und deren Abkömmlinge oder Polyvinylalkohol und dessen Abkömmlinge, zur Herstellung der medikamentenhaltigen Polymerbeschichtung verwendet werden. Am einfachsten kann die Beschichtung durch Eintauchen in das entsprechende Polymer oder in eine entsprechende Polymerlösung auf die Außenwand bzw. Außenoberfläche des Katheters oder der Gefäßstütze oder auf die Ballonwand des Ballon-Katheters aufgebracht werden.

Vorteilhaft ist bei einem Ballonkatheter das Medikament durch die Ballonwand von der Radionuklidspesies getrennt. Dazu kann die Innenoberfläche des Ballons mit einer die Radionuklidspesies enthaltenden Polymerlösung beschichtet und auf die Außenoberfläche das Medikament aufgebracht werden. Zum Beispiel kann die auf die Innenoberfläche des Ballons aufgebrachte Polymerschicht anschließend zur Polymerisation gebracht werden.

Zur Wiedergewinnung (Recycling) von radioaktivem Material nach Gebrauch eines radioaktiven Katheters, Ballon-Katheters oder einer radioaktiven Gefäßstütze wird erfindungsgemäß vorgeschlagen, daß die Schichten in organischen Lösungsmitteln selektiv oder sukzessiv entfernt werden.

Grundsätzlich sind im Bereich der Herstellung von plastischen Materialien mit inkorporierten Radioisotopen, die der

Druckdehnung unterworfen sind, alle Herstellungsverfahren denkbar, welche auch für konventionelle Katheter verwendet werden können. Die höchsten Anforderungen werden dabei an die Katheter gestellt, die mit einem Ballon versehen sind. Als Beispiel wird hier die Kalt- oder Heißextrusion von Polyethylen oder Polypropylen angeführt. Die Menge an beigemischten Nukliden kann jedoch zu einer Veränderung der Kunststoffeigenschaften führen, und die Ballonwand wird spröde oder nicht ausreichend druckresistent. Besonders betroffen sind hier die plastisch-elastischen Eigenschaften der Kunststoffe. Dies gilt auch für die Beimischung von Radioisotopen zu thermoplastischen Polyurethanen unterschiedlichen Vernetzungsgrades oder zu Nylon während des Herstellungsprozesses der Katheter. Des weiteren erfordert es diese Vorgehensweise, daß Radioaktivität in den originären Herstellungsprozeß der Katheter eingeführt wird, was mit erheblichen Schutzvorrichtungen und damit mit Kostenaufwand verbunden ist. Die direkte Implantation von Radioisotopen in die Ballonwand ist ein Verfahren, welches ebenfalls sehr aufwendig und kostenintensiv ist und zu einem Verlust von Radioisotopen beim Aufdehnen des Ballons führt. Außerdem tritt durch den Beschuß in geringem Maße eine Veränderung der plastisch-elastischen Eigenschaften mit den oben bereits erwähnten Risiken und Nachteilen auf. Es hat sich gezeigt, daß im Bereich der Herstellung radioaktiver Katheter ein hoher Bedarf an zuverlässigen und ökonomischen Herstellungsprozessen besteht, welche den effizienten und sicheren Einsatz radioaktiver Strahlung, insbesondere den Einsatz einfach handhabbarer Betastrahler ermöglichen. Dies gilt auch für die Wiedergewinnung der Radioisotope, die am Ballon festhaftend angebracht sind, und nach Gebrauch in den Herstellungsprozeß eines neuen, radioaktiven Ballon-Katheters eingegliedert werden können. Mit der Erfindung sind Herstellungsverfahren zur Verfügung gestellt, welche alle Anforderungen an den Erhalt der plastischen Eigenschaften des Ballons eines Katheters, wie beispielsweise Druckstabilität und Elastizität, erfüllen und eine ökonomische Produktion des Katheters erlauben. Es wird eine Beschichtung zur Verfügung gestellt, die eine gute Adhäsion zur Oberfläche der Ballonwand bietet. Dieses wird dadurch erreicht, daß entweder eine Schicht nichtradioaktiven Materials auf die Ballonoberfläche aufgebracht wird, auf der die radioaktiven Spezies abgeschieden werden, oder dem Material selbst werden entsprechende Radioisotope beigemischt. Als Beschichtungsmaterial werden z. B. Zellulose oder Zelluloseabkömmlinge wie Zelluloseazetat und -butyrat oder Polyäthylen, Polyamide, Polypyrrol und Polythiophen angebracht. Die Radioisotope sind auf bzw. in dieser Schicht homogen vorhanden und verteilen sich somit gleichmäßig um den Ballon an der Innenwand oder der Außenwand. Anschließend kann eine weitere, nichtradioaktive Schicht aufgebracht werden, die als Schutz vor dem Verlust von Radioaktivität dient. Die Haftung, Druckresistenz und die Dehnbarkeit der unterschiedlichen Schichten kann durch den Polymerisationsgrad des Materials und den Zusatz von Weichmachern bestimmt werden. Darüber hinaus können die Polymere auch weiter chemisch verändert werden. Durch Auflösen in selektiven organischen Lösungsmitteln kann die radioaktive Schicht nach Gebrauch des Ballon-Katheters entfernt und rezykliert werden.

Es wird ein Verfahren zur Beschichtung von radioaktiven Kathetern mit Polymeren vorgeschlagen, die Medikamente oder Gase enthalten. Zur Anwendung dieses Herstellungsverfahrens eignen sich prinzipiell alle radioaktiven Katheter oder Gefäßstützen (röhrenförmig oder gitterförmig), die in Kontakt mit dem zu bestrahlenden Gewebe gebracht werden. Eine homogene Verteilung der Radioaktivität kann mit

gitterförmigen Gefäßstützen nicht erreicht werden. Im unten genannten Beispiel 7 wird diese Beschichtung für einen Ballon-Katheter beschrieben. Die Beschichtung wird dadurch erreicht, daß zunächst ein radioaktiver Ballon-Katheter z. B. nach den unten genannten Beispielen 1 bis 6 hergestellt und anschließend mit einer schwammartigen, hydrophilen Polymerbeschichtung an der Außenwand des Ballons versehen wird, die mit einem Medikament in Lösung beladen ist. Während der Aufdehnung des Ballons wird das Medikament durch Kompression der Polymerschicht in die Gefäßwand gepreßt. Die Substanz wirkt gleichzeitig mit der radioaktiven Strahlung auf die Gefäßwand ein. Ein radioaktives Kathetersystem ohne Ballon wird mit einer Polymerbeschichtung versehen, die in Kontakt mit dem erkrankten Gewebe gebracht wird. Das Polymer löst sich, ohne selbst komprimiert zu werden, temperaturabhängig vollständig auf und gibt das Medikament zur Diffusion in das Gewebe frei. Der Vorteil eines Katheters zur kombinierten, radioaktiven Strahlen- und Medikamententherapie ist, daß eine geringere Radioaktivität des Katheters notwendig ist, um die gleiche Wirkung wie ein herkömmlicher radioaktiver Katheter zu erzielen. Dies trägt zu einer ökonomischeren Herstellung von Kathetern mit radioaktiven Elementen bei. Ein Katheter kann dann noch mit einer strahlenundurchlässigen Schiene bzw. Schutzhülle aus Kunststoff oder flexiblem Metall versehen werden, die vor Gebrauch zurückgezogen wird. Die genannten Herstellungsverfahren eines radioaktiven Katheters zur Strahlentherapie beziehen sich auf die Verwendung von Kunststoffen, die in Form mehrerer Schichten aufgrund von Adhäsionskräften an der Ballonwand fixiert werden. Diese Schichten enthalten Radioisotope und Medikamente, die in unterschiedlichen Polymeren bzw. Polymerschichten lagern. Im folgenden werden mögliche Herstellungsverfahren anhand von Beispielen beschrieben, welche die Erfindung näher charakterisieren.

Erfindungsgemäßes Beispiel 1

Elektrochemischer Prozeß für die Anbindung von Radioisotopen im Tauchverfahren zur Herstellung von radioaktiven Ballon-Kathetern

Auf der Außenseite des Ballons wird durch Tauchen zunächst eine dünne, leitfähige Polymerschicht (z. B. Polypyrrol) aufgebracht. Auf diese Schicht lassen sich Radioisotope wie z. B. P-32, Y-90, Re-188, Pd-131, Tc-99m oder Ir-192 galvanisch abscheiden, wobei die Abscheidopotentiale und Bedingungen vom jeweiligen Radioisotop abhängen. Die radioaktive Schicht besitzt eine Aktivität zwischen 0,1 und 100 mCi. Diese Schicht wird mit einer nichtradioaktiven Polymerschicht überzogen, damit kein Verlust von Radioisotopen auftritt. Durch mehrfaches Aufdehnen bis zu 10 atm und Ablassen des Ballons wird die Qualität der Polymerbeschichtungen getestet. Auch eine länger dauernde Lagerung dieses Katheters führt nicht zum Nachlassen der Plastizitätseigenschaften des Ballons.

Erfindungsgemäßes Beispiel 2

Naßchemischer Prozeß für die Anbindung der Radioisotope auf einer Polymerschicht an der Oberfläche des Ballon-Katheters

Die oxidative Reinigung und Hydroxylierung der Polymeroberfläche wird, nach Abdecken der nicht zu beschichtenden Teile des Katheters mittels eines löslichen Kunststoffes, durch eine aufgebrachte Mischung aus H_2O_2 /Schwefelsäure (Carosche Säure) innerhalb von 1 Stunde bei 80°C

erreicht. Anschließend erfolgt die naßchemische Ankopplung von Aminopropyltrimethoxysilan als chemischer "Spacer". Die abschließende kovalente Anbindung der radioaktiven Verbindungen an die entsprechende funktionelle Aminogruppe ist in der Literatur bekannt.

Erfindungsgemäßes Beispiel 3

Beschichtung des Ballon-Katheters mit Nylon

1 g Nylon wird in 5 ml Dichlormethan aufgeschlämmt und im Ultraschallbad aufgelöst. Zu dieser Lösung werden 100 µl Trikresylphosphat oder ein anderer Weichmacher gegeben. Die Lösung wird mit einem Beta-Strahler, z. B. P-32, Y-90 oder Re-188, oder einem Gamma-Strahler, wie Ir-192, mit einer Aktivität bis zu 1000 mCi versetzt. Der Ballon eines handelsüblichen Katheters wird für 1 Minute in diese radioaktive Polymer-Lösung getaucht und anschließend im Heißluftstrom getrocknet. Der Prozeß wird so oft wiederholt, bis die Gesamtaktivität der Katheteroberfläche 0,1–100 mCi beträgt.

Erfindungsgemäßes Beispiel 4

Innenbeschichtung des Ballon-Katheters mittels UV-Polymerisation

Ein geeignetes Monomer (z. B. Vinylazetat) oder ein nichtvernetztes Polymer (z. B. Polyethylen) wird in Lösung gebracht, mit Radioisotopen versetzt und über einen dünnen Katheterschlauch in das Innere des Ballons gebracht. Die radioaktive Lösung wird durch UV-Strahlung oder Temperaturerhöhung polymerisiert bzw. vernetzt. Eine gleichmäßige Innenwandbelegung wird durch Rotation des Ballons während der Polymerisation erreicht. Der radioaktive Polymerfilm haftet fest an der Innenseite des Ballons.

Erfindungsgemäßes Beispiel 5

Tauchbeschichtung des Ballon-Katheters mittels einer Radioisotope enthaltenden Lösung

Der Ballon (hergestellt z. B. aus Polyäthylen oder Nylon) des Ballon-Katheters wird mit Wasser oder einem sanften Reinigungsmittel gereinigt. Eine Mischung aus Zellulose und Chloroform (2–20 mg/ml) wird in ein Glasfläschchen gegeben. Eine wässrige Radioisotoplösung, welche in ein anderes Glasfläschchen gegeben wird, wird erhitzt, um den Wassergehalt zu reduzieren, und wird in das erste Glasfläschchen in einer Menge von 10–200 µL hinzugefügt. Durch zusätzliche Verwendung von Methanol oder Äthanol wird die Radioisotoplösung in dem Zellulose/Chloroform-Gemisch dispergiert. Danach wird der Ballon des Katheters in die Lösung getaucht, und der Tauch-Beschichtungsvorgang der Ballonoberfläche mit der das Radioisotop enthaltenden Zelluloselösung beginnt. Die Beschichtung haftet fest an der Ballonoberfläche, nachdem Chloroform und der Alkohol aufgelöst sind. Mehrmaliges Aufblasen und Ablassen des Ballons "in vitro" in einem Blut enthaltenden Rohr zeigte, daß die Beschichtung fest an der Außenseite der Ballonoberfläche haftet und daß ein Verlust der Radioisotop-Aktivität kleiner als 1% ist. Um die Kontamination weiter zu reduzieren, wird der Tauch-Beschichtungsvorgang mit einer Zelluloselösung weitergeführt, welche keine Radioisotope enthält.

Einspritzen einer Radioisotope enthaltenden Lösung in den Katheter bzw. den Ballon eines Ballon-Katheters

Die im Beispiel 5 genannten Zellulose/Chloroform/Alkohol-Lösung wird direkt in den Inflationskanal des nicht aufgeblasenen Ballons des Ballon-Katheters über eine dünne Nadel eingespritzt. Die Nadel wird in den Inflationskanal des Katheters nur 0,1–5 mm hinter dem Ballon eingeführt. Das hintere Ende des Inflationskanals wird mit einer Klemme geschlossen. Diese Sperrtechnik wird verwendet, um zu verhindern, daß das Fluid in den Katheter verschwindet, und sie ermöglicht eine homogene Verteilung in dem Ballon. In einem zweiten Schritt wird Luft aus dem Ballon entfernt, und die Lösung wird in das Innere des Ballons gegeben. Die Beschichtung haftet an der Ballonwand aufgrund der Auflösung des Chloroform/Alkoholgehalts. Das Loch in dem Inflationskanal des Ballons (in unmittelbarer Nähe des Ballons) wird mit einem dünnen Kunststoff-Film oder einem -fleck abgedichtet. Dieser Film/Flecken ist ein Klebstoff und schließt das Einspritzloch, um ein Durchsickern von Kontrastmaterial zu verhindern, welches in den Ballon während einer Angioplastie eingespritzt wird, um den Ballon sichtbar zu machen. Alternativ dazu kann die Lösung auch direkt in den Ballon eingespritzt und die Ballonoberfläche dann mit einer Polymerschicht beschichtet (tauchbeschichtet) werden, um das Loch in der Ballonwand zu schließen.

Bei diesem Herstellungsverfahren wird die Innenwand eines Ballons eines Ballonkatheters mit einem Radioisotope enthaltenden Polymerfilm beschichtet, indem eine Polymer/Radioisotop-Mischung (Lösung) in den Ballon oder in den Inflationskanal in unmittelbarer Nähe des Ballons (0,15–5 mm Abstand) eingespritzt wird.

Beispiel 7

Polymerbeschichtung des radioaktiven Ballons, die Medikamente enthält

Die in den Beispielen 1 bis 6 genannten Arbeitsvorgänge beschreiben das Herstellen von radioaktiven Ballon-Kathetern durch Verwendung adhäsiver, radioaktiver Polymerlösungen. Jeder der o.g. Herstellungsprozesse kann dazu verwendet werden, einen Ballon-Katheter zur kombinierten, radioaktiven Strahlen- und Medikamententherapie herzustellen.

Das Prinzip des radioaktiven Ballon-Katheters mit Medikamentenbeladung ist es, eine gleichzeitige radioaktive Bestrahlung und Medikamentenabgabe an die Gefäßwand zu erreichen. Dazu werden anti-proliferativ wirkende Medikamente, wie z. B. Heparin, Praclitaxel, Cis-Platin, Mithramycin, oder auch Gase wie Sauerstoff in einem wasseraufnehmendem Polymer (z. B. Polyacrylsäure und deren Abkömmlinge bzw. Co-Polymeren) gelöst. Alternativ wird das Medikament oder das Gas mit Polyvinylalcohol und dessen Abkömmlinge vermischt, ein Polymer, welches durch Wasser zersetzt werden kann. Diese medikamentenhaltige Polymerlösung wird im Tauchverfahren auf die Außenseite der radioaktiven Ballonwand aufgebracht, die wie oben bereits beschrieben, mit einer Schutzschicht versehen ist, welche die Vermischung von Radioisotopen und Medikament verhindert. Die medikamentenhaltige Polymerverbindung auf der Ballonoberfläche wird bei der Aufdehnung des Ballons gegen die Gefäßwand komprimiert und/oder aufgelöst, so daß das Medikament in die Gefäßwand einwandern bzw. diffundieren kann. Alternativ kann ein Gas wie z. B. Sauer-

stoff in diese Schicht eingebracht werden, welches die Strahlensensibilität des Gewebes erhöht, oder es wird ein gasförmiges Radioisotop, z. B. Xe-133, in dieser Schicht gelöst, welches in die Arterie diffundiert und den Strahleneffekt der darunter gelegenen Radioisotopenschicht verstärkt. Das Prinzip der kathetergestützten, kombinierten Strahlen- und Medikamententherapie beruht auf dem direkten Kontakt dieses Katheters mit dem erkrankten Gewebe, z. B. einer stenosierten Koronararterie. Die Medikamente oder Gase werden entweder durch Kompression des Polymers (Ballon) gegen das Gewebe oder durch Auflösen der Polymerschicht (radioaktiver Katheter ohne Ballon) an das erkrankte Gewebe abgegeben.

Weitere Vorteile der Erfindung ergeben sich aus der Beschreibung und der Zeichnung. Ebenso können die vorstehend genannten und die noch weiter aufgeführten Merkmale erfindungsgemäß jeweils einzeln für sich oder zu mehreren in beliebigen Kombinationen Verwendung finden. Die gezeigte und beschriebene Ausführungsform ist nicht als abschließende Aufzählung zu verstehen, sondern hat vielmehr beispielhaften Charakter für die Schilderung der Erfindung.

Es zeigt:

Fig. 1 schematisch einen erfindungsgemäßen radioaktiven Ballon-Katheter in einer Längsansicht (Fig. 1a), einer Querschnittsansicht (Fig. 1b) und einer Detailansicht (Fig. 1c); und

Fig. 2 den Ballon-Katheter der Fig. 1, der zur Behandlung in ein Gefäß eingeführt worden ist, zu einem späteren Behandlungszeitpunkt.

Der in der Zeichnung dargestellte Ballon-Katheter besteht aus einem Katheter 1, an dessen Spitze sich ein Ballon 2 befindet. Durch das Lumen 3 des Katheters wird ein Führungsdraht in das Gefäß 11 (Fig. 2) geschoben. Um den Ballon-Katheter kann sich eine strahlenundurchlässige, flexible Schutzhülle 4 aus Kunststoff oder flexiblem Metall befinden, die vor der Aufdehnung des Ballons 2 zurückgezogen wird. Sie dient dazu, Strahlung und Medikation nicht während des Einführens und des Vorschiebens des Ballon-Katheters abzugeben, sondern nur am Wirkort in dem Gefäß (Arterie) 11. Nachdem die Schutzhülle 4 zurückgezogen wurde, wird der Ballon 2 im Gefäß 11 aufgedehnt. Es befindet sich eine röntgendichte Markierung 5 am Ballon-Katheter, welche die Mitte des Ballons 2 unter Röntgendurchleuchtung anzeigt. Der Ballon weist 2 eine dünne, leitfähige Polymerschicht 6 auf (Beispiel 1) und darüber befindet sich eine radioaktive Polymerschicht 7. Auf dieser Schicht 7 ist eine Schutzschicht 8 angebracht, welche den Verlust von radioaktiven Partikeln verhindert. Abschließend ist eine Polymerschicht 9 befestigt, die das Medikament 10 oder Gas enthält (Beispiel 5). Durch Aufdehnung des Ballons 2 und seine Kompression an die Gefäßwand wird die äußere Polymerschicht 9 zusammengedrückt, und das Medikament 10 oder das Gas wird in die Gefäßwand 11 abgegeben (Fig. 2).

Die Erfindung bezieht sich auf Verfahren zur Herstellung von radioaktiven Kathetern oder röhrenförmige Gefäßstützen zur Verhinderung der Re-Stenose nach Angioplastie, dadurch gekennzeichnet, daß die Radioaktivität homogen verteilt ist, die plastisch-elastischen Eigenschaften des Kathetermaterials nicht verändert werden, die Kontamination des umliegenden Gewebes mit radioaktivem Material stark reduziert und die Menge der Radioaktivität durch den Zusatz von Medikamenten vermindert wird. Die Verfahren beruhen auf dem Anbringen von mehreren Polymerschichten an der Innen- und/oder Außenseite der Instrumente, die radioaktive Partikel festhaftend in homogener Verteilung binden und weiteren Polymerbeschichtungen mit löslichen Medikamenten oder Gasen anwenden, die eine Diffusion derselben in das zu behandelnde Gewebe zur kombinierten radioaktiven

Strahlen- und Medikamententherapie erlauben.

Die Erfindung bezieht sich schließlich auch auf spezifische Herstellungsverfahren zum homogenen Beschichten der Außen- und Innenwand eines Ballons eines Ballon-Katheters mit Radioisotopfilmen. Dazu wird ein spezieller Polymerfilm (Zellulose) entwickelt, welcher Radioisotope beinhaltet, welche auf ein flexibles und dehnbares Kunststoff-Grundmaterial (z. B. Ballon eines Ballon-Katheters) beschichtet werden. Diese Beschichtung haftet fest an dem darunterliegenden Kunststoffmaterial und ist durch eine einheitliche Dispersion der Radioisotope innerhalb der Beschichtung gekennzeichnet. Die Beschichtung liegt auf der Oberfläche des Ballons.

Dieses Herstellungsverfahren eignet sich zum festen homogenen Beschichten eines Kunststoff- oder Metallmaterials mit einem Radioisotope enthaltenden Polymerfilm und betrifft allgemein ein Verfahren, welches ein Tauch-Beschichtungsvorgang von Polymeren auf die Außenfläche des Ballons von Ballonkathetern ist, wobei der Polymerfilm Radioisotope enthält. Erfindungsgemäß beinhaltet das Herstellungsverfahren insbesondere die Bestandteile Zellulose, Chloroform, Alkohol und ein Radioisotop, um eine haftende Radioisotop-Beschichtung des Grundmaterials herzustellen.

Patentansprüche

1. Radioaktiver Katheter (1), insbesondere zur Verhinderung der Re-Stenose nach Angioplastie, **gekennzeichnet durch** ein im radioaktiven Wirkbereich an oder in der Katheter-Außenwand bzw. -Außenoberfläche vorgesehenes, nach außen abgebbares Medikament (10).
2. Radioaktiver Katheter (1) nach Anspruch 1 mit einem Ballon (2), in oder an dessen Ballonwand mindestens eine Radionuklidspecies vorgesehen ist.
3. Radioaktive Gefäßstütze, insbesondere zur Verhinderung der Re-Stenose nach Angioplastie, gekennzeichnet durch ein im radioaktiven Wirkbereich an oder in der Gefäßstütze-Außenwand bzw. -Außenoberfläche vorgesehenes, nach außen abgebbares Medikament (10).
4. Katheter, Ballon-Katheter oder Gefäßstütze nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Katheter-Außenwand bzw. -Außenoberfläche oder die Ballonwand schwammartig oder porös zur Einlagerung des Medikaments in fester, flüssiger oder gasförmiger Form ausgebildet ist.
5. Katheter, Ballon-Katheter oder Gefäßstütze, insbesondere nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Außenwand bzw. Außenoberfläche oder Ballonwand mehrere Schichten, insbesondere Polymerschichten (6, 7, 8, 9) aufweist, von denen mindestens eine Schicht (7) radioaktiv ist und insbesondere mindestens eine andere Schicht (9) ein Medikament (10) aufweist.
6. Katheter, Ballon-Katheter oder Gefäßstütze nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß einzelne Schichten (6, 7, 8, 9) in, insbesondere organischen, Lösungsmitteln selektiv oder sukzessiv entfernbar sind.
7. Katheter, Ballon-Katheter oder Gefäßstütze nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß zwei benachbarte Schichten (6, 7, 8, 9) durch Adhäsionskräfte miteinander verankert sind.
8. Katheter, Ballon-Katheter oder Gefäßstütze nach einem der Ansprüche 5 bis 7, gekennzeichnet durch eine nicht-radioaktive innere Schicht (6), eine mindestens eine Radionuklidspecies enthaltende mittlere Schicht (7), die auf der inneren Schicht (6) aufgebracht ist, und

eine Schutzschicht (8), die auf der mittleren Schicht (7) aufgebracht ist.

9. Katheter, Ballon-Katheter oder Gefäßstütze nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Schutzschicht (8) das Medikament (10) aufweist.

10. Katheter, Ballon-Katheter oder Gefäßstütze nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf der Schutzschicht (8) eine das Medikament (10) aufweisende äußere Schicht (9) vorgesehen ist.

11. Katheter, Ballon-Katheter oder Gefäßstütze nach einem der Ansprüche 5 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß sich die das Medikament (10) aufweisende äußere Schicht (9) bei Erwärmung, insbesondere bei Erwärmung auf Körpertemperatur, auflöst.

12. Katheter, Ballon-Katheter oder Gefäßstütze nach einem der Ansprüche 5 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Schichten (6, 7, 8, 9) aus Zellulose oder deren Abkömmlingen, Polycythylen, Polypropylen, Polypyrrol, Polythiopen oder Nylon gebildet sind.

13. Katheter, Ballon-Katheter oder Gefäßstütze nach einem der Ansprüche 5 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Schichten (6, 7, 8, 9) aus thermoplastischen Kunststoffen gebildet sind.

14. Katheter, Ballon-Katheter oder Gefäßstütze nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Alpha-, Beta- oder Gamma-Strahler, vorzugsweise P-32, Y-90, Re-188, Pd-131, Ir-192, Xe-133, O-15 oder Tc-99m, als die mindestens eine Radionuklidspecies vorgesehen sind.

15. Katheter, Ballon-Katheter oder Gefäßstütze nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen die Außenwand (9) im radioaktiven Wirkbereich nach außen abschirmenden Schutz (Schutzhülle 4), der während des Gebrauchs des Katheters (1), Ballon-Katheters oder der Gefäßstütze zurückgezogen ist.

16. Verfahren zum Herstellen eines Katheters (1), Ballon-Katheters oder einer Gefäßstütze nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß ein radioaktiver Katheter (1), Ballon-Katheter oder eine radioaktive Gefäßstütze mit dem Medikament (10) beschichtet wird.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß der radioaktive Katheter (1), Ballon-Katheter oder die radioaktive Gefäßstütze mit einem Polymer oder mit Polymeren beschichtet werden, das bzw. die das nach außen abgebbare Medikament (10) enthalten.

18. Verfahren nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß wasseraufnehmende Polymere, insbesondere Polyacrylsäure und deren Abkömmlinge oder Polyvinylalkohol und dessen Abkömmlinge, zur Herstellung der medikamentenhaltigen Polymerbeschichtung verwendet werden.

19. Verfahren zum Herstellen eines radioaktiven Katheters (1), Ballon-Katheters oder einer Gefäßstütze, insbesondere nach einem der Ansprüche 5 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß ein Katheter (1), Ballon-Katheter oder eine Gefäßstütze mit einem Polymer oder mit Polymeren beschichtet wird, das bzw. die die mindestens eine Radionuklidspecies enthält.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung durch Eintauchen in das entsprechende Polymer oder in eine entsprechende Polymerlösung auf die Außenwand bzw. Außenoberfläche des Katheters (1) oder der Gefäßstütze oder auf die Ballonwand des Ballon-Katheters aufgebracht wird.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß zunächst eine nicht-radioaktive, insbesondere leitfähige, innere Schicht (6) auf die Außenwand bzw. Außenoberfläche des Katheters (1) oder der Gefäßstütze oder auf die Ballonwand des Ballon-Katheters aufgebracht wird, dann darauf eine die mindestens eine Radionuklidspecies aufweisende, mittlere Schicht (7) und abschließend darauf eine nicht-radioaktive Schutzschicht (8) aufgebracht wird.

22. Verfahren zur Herstellung eines radioaktiven Ballon-Katheters, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche, insbesondere die Innenoberfläche, des Ballons (2) mit einer die mindestens eine Radionuklidspecies enthaltenden Polymerlösung beschichtet wird, die anschließend zur Polymerisation gebracht wird.

23. Verfahren zur Wiedergewinnung (Recycling) von radioaktivem Material nach Gebrauch eines radioaktiven Katheters (1), Ballon-Katheters oder einer radioaktiven Gefäßstütze nach einem der Ansprüche 6 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß Schichten (6, 7, 8, 9) in organischen Lösungsmitteln selektiv oder sukzessiv entfernt werden.

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Fig. 2A

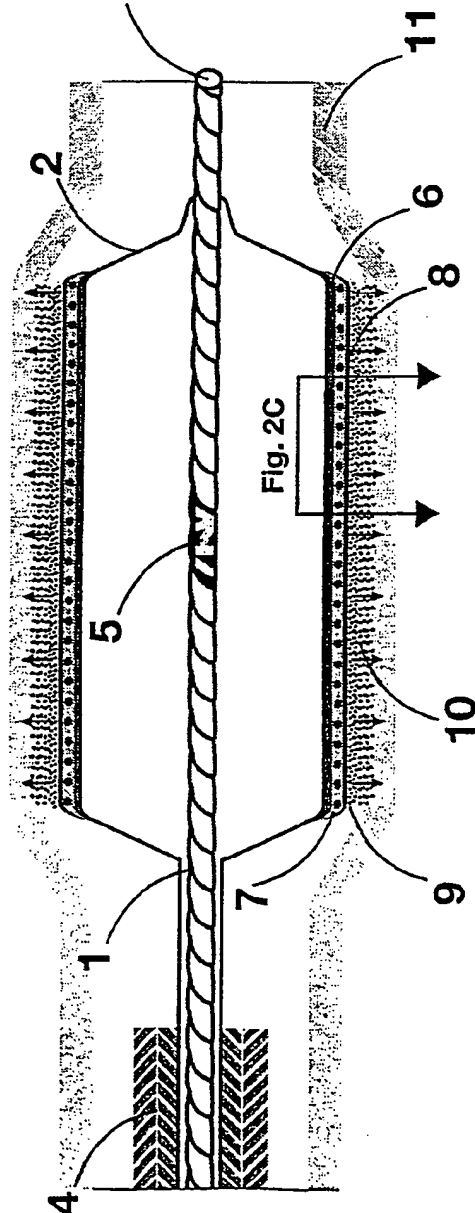


Fig. 2B

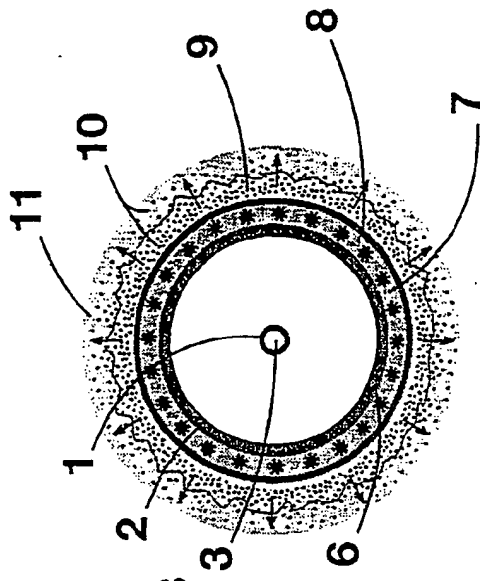


Fig. 2C

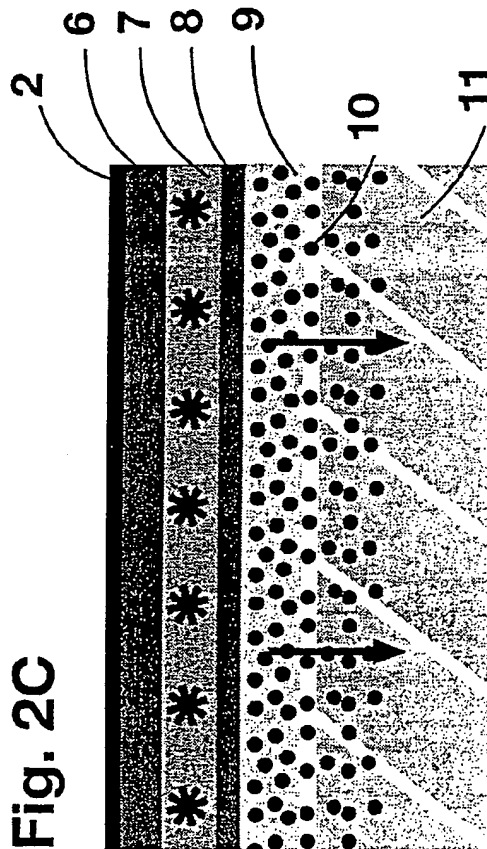


Fig. 1A

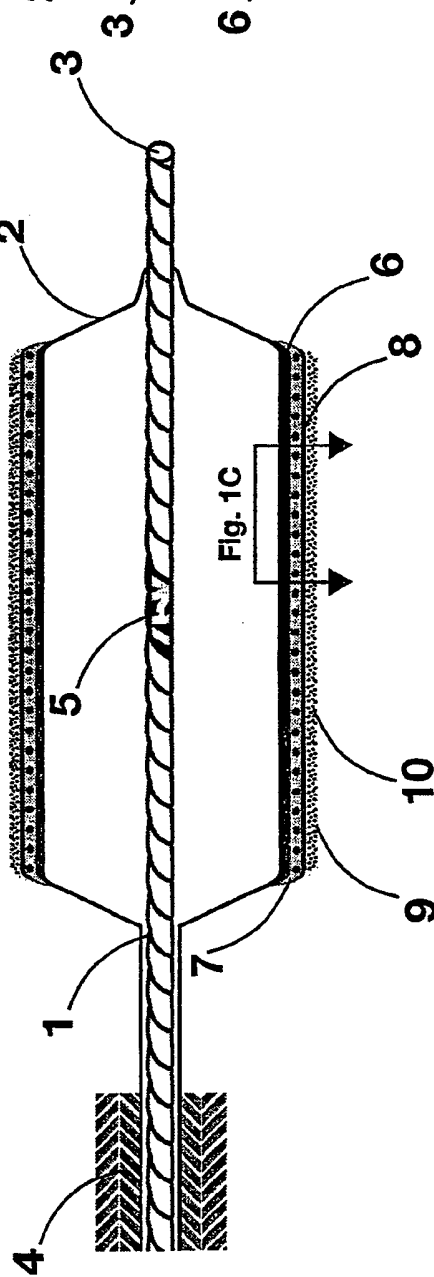


Fig. 1B

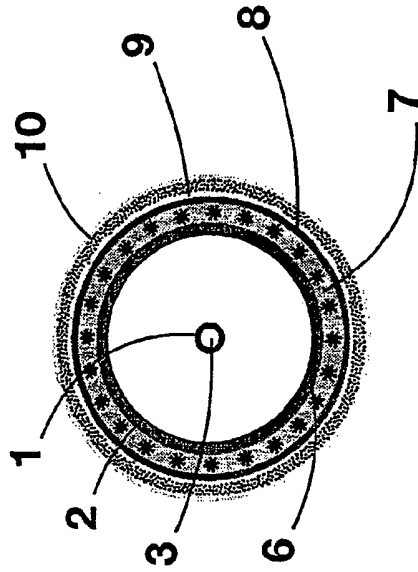
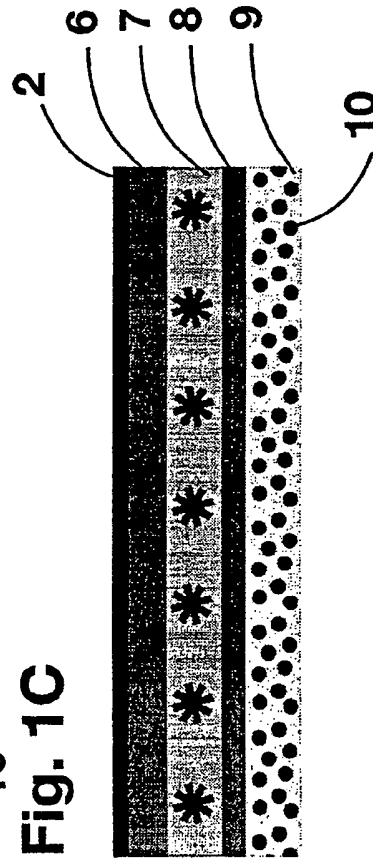


Fig. 1C



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)